

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metvix 160 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Excipientes con efecto conocido:
Metvix crema contiene alcohol cetoestearílico (40 mg/g), parahidroxibenzoato de metilo (E 218; 2 mg/g), parahidroxibenzoato de propilo (E 216; 1 mg/g) y aceite de cacahuete (30 mg/g).
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.
El color de la crema es de color crema a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de queratosis actínica fina o no hiperqueratósica y no pigmentada en la cara y en el cuero cabelludo cuando otros tratamientos se consideran menos apropiados.
Solo para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial y/o nodular, cuando otros tratamientos disponibles sean inadecuados debido a la posible morbilidad relacionada con el tratamiento y al mal resultado estético; como puede ser en lesiones en la zona media de la cara o de las orejas, en lesiones en piel muy dañada por el sol, en lesiones extensas o en lesiones recurrentes.
Tratamiento del carcinoma de células escamosas *in situ* (enfermedad de Bowen) cuando la escisión quirúrgica se considera menos apropiada.

4.2 Posología y forma de administración

<u>Adultos y ancianos</u>
Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) debe administrarse una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si fuera necesario, el tratamiento debe repetirse con una segunda sesión de terapia. Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) y de la enfermedad de Bowen deben administrarse dos sesiones, con un intervalo de una semana entre sesiones. Antes de aplicar Metvix, la superficie de la lesión debe prepararse para retirar las escamas y costras y se debe raspar la superficie de las lesiones. Las lesiones del CBC nodular suelen estar cubiertas con frecuencia por una capa de queratina epidérmica intacta, que debe retirarse. El material tumoral expuesto debe retirarse cuidadosamente sin intentar escindir más allá de los márgenes tumorales.

Aplicar una capa de crema (alrededor de 1 mm de espesor), con la ayuda de una espátula, sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante. Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas.

Retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y exponer inmediatamente la lesión a luz roja con un espectro continuo de 570-670 nm y a una dosis de luz total de 75 J/cm^2 sobre la superficie de la lesión. Puede utilizarse luz roja con un espectro más reducido que produzca la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz sobre la superficie de la lesión no debe exceder los 200 mW/cm^2.



Sólo deben utilizarse lámparas con la marca CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, la luz azul y la radiación UV. Es importante asegurarse de que se administra la dosis de luz correcta. La dosis luminosa se determina por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea, y el tiempo de iluminación. Estos factores varían en función del tipo de lámpara, y la lámpara debe utilizarse según el manual del usuario correspondiente. Se debe controlar la dosis de luz administrada, si se dispone de un detector adecuado.

El paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz. Durante la iluminación, el paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben llevar gafas protectoras adecuadas para el espectro de luz de la lámpara.

Durante la iluminación no es necesario proteger la piel sana no tratada que rodea a la lesión.

Las lesiones múltiples pueden tratarse en una misma sesión de tratamiento.

Se debe evaluar la respuesta de la lesión a los tres meses, y si en la evaluación de la respuesta, los lugares de las lesiones muestran respuesta incompleta pueden ser tratados de nuevo, si se considera necesario. Se recomienda que la respuesta de las lesiones de CBC y de la enfermedad de Bowen se confirmen mediante examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de CBC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuera necesario.

Niños y adolescentes:
No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes, incluyendo aceite de cacahuete, listados en la sección 6.1; cacahuete o soja.
Carcinoma basocelular forma morfea.
Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Metvix debe administrarse sólo en presencia de un médico, una enfermera u otros profesionales sanitarios entrenados en el uso de terapia fotodinámica con Metvix.

No se recomienda el uso de Metvix durante el embarazo (ver sección 4.6).

La queratosis actínica gruesa (hiperqueratósica) no debe tratarse con Metvix. No se dispone de experiencia en el tratamiento con Metvix crema de lesiones pigmentadas, muy infiltrantes o aquellas localizadas en los genitales. No hay experiencia en el tratamiento de lesiones de la enfermedad de Bowen mayores de 40 mm. Al igual que con el tratamiento de la enfermedad de Bowen con crioterapia y 5-FU, las tasas de respuesta de lesiones grandes (>20 mm de diámetro) son inferiores que las de lesiones pequeñas. No hay experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Bowen en pacientes transplantados con tratamiento inmunosupresor o en pacientes con historia de exposición arsénica.

Aminolevulinato de metilo puede causar sensibilización de la piel por contacto cutáneo resultando en angioedema, eccema en el lugar de aplicación o dermatitis alérgica de contacto. El excipiente alcohol cetostearílico puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto), el



parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (E-218, E-216) pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Antes del tratamiento con Metvix, debe interrumpirse cualquier tratamiento con UV. Como precaución general, debe evitarse la exposición solar de las zonas tratadas y la piel circundante durante dos días después del tratamiento.

Debe evitarse que Metvix entre en contacto con los ojos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con aminolevulinato de metilo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Embarazo</u>

No hay datos del uso del aminolevulinato de metilo en mujeres embarazadas. . No se han realizado estudios de toxicidad reproductora en animales. No se recomienda Metvix durante el embarazo (ver sección 4.4).

<u>Lactancia</u>

No se conoce la cantidad de aminolevulinato de metilo excretada en la leche humana después de la administración tópica de Metvix. En ausencia de experiencia clínica, debe interrumpirse la lactancia durante las 48 horas siguientes a la aplicación de Metvix crema.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

4.8 Reacciones adversas

a) Aproximadamente el 60% de los pacientes experimenta reacciones localizadas en el lugar del tratamiento, atribuibles a los efectos tóxicos de la terapia fotodinámica (fototoxicidad) o a la preparación de la lesión.

Los síntomas más frecuentes son sensaciones de dolor y de quemazón en la piel, comenzando durante la iluminación o poco después, y duran unas pocas horas, resolviéndose generalmente en el día de tratamiento. La gravedad es normalmente de leve a moderada, y raramente, requiere una interrupción prematura de la iluminación. Los signos más frecuentes de fototoxicidad son eritema y edema. La mayoría son de severidad de leve a moderada y persisten durante 1 o 2 semanas, u ocasionalmente más tiempo.

Las reacciones de fototoxicidad locales pueden reducirse en frecuencia y severidad con el tratamiento repetido de Metvix.

b) En la siguiente tabla se muestra la incidencia de reacciones adversas locales en una población de estudio de 932 pacientes que recibieron un régimen de tratamiento estándar y las reacciones adversas reportadas durante la vigilancia post comercialización.

Sistema corporal (MedDRA)	**Frecuencia***	**Reacción Adversa**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, dolor de cabeza
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Hinchazón y dolor ocular
	Desconocida	Edema de párpado

Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Herida sangrante
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Nauseas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dolor de piel, sensación de quemazón, costra, eritema
	Frecuentes	Infección cutánea, úlcera cutánea, edema cutáneo, hinchazón cutánea, ampollas, hemorragia en la piel, prurito, exfoliación cutánea, calor.
	Poco frecuentes	Urticaria, rash, irritación de la piel, reacción de fotosensibilidad, hipo/hiperpigmentación de la piel, rash por calor, malestar
	Desconocida	Angioedema, edema de cara (hinchazón de la cara), eccema en el lugar de aplicación, dermatitis alérgica de contacto, rash pustular (pústula en el lugar de aplicación).
Trastornos generales y del lugar de administración	Frecuentes	Secreción en el lugar de aplicación, sensación de calor
	Poco frecuentes	Fatiga

*Reacciones adversas muy frecuentes: Reacciones adversas en ≥1/10 de los pacientes.
Reacciones adversas frecuentes: Reacciones adversas en ≥1/100, <1/10 de los pacientes.
Reacciones adversas poco frecuentes: Reacciones adversas en ≥1/1000, ≤1/100 de los pacientes.
Desconocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles.
Se han incluido las reacciones adversas comunicadas por más de dos pacientes en los estudios clínicos.
Las reacciones adversas de frecuencia desconocida se han reportado de la experiencia post comercialización.

Un estudio realizado en pacientes trasplantados inmunocomprometidos no ha identificado ningún motivo de preocupación por razones de seguridad en esta población, siendo las reacciones adversas similares a las informadas en los ensayos clínicos en pacientes inmunocompetentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La gravedad de las reacciones fototóxicas locales, como el eritema, el dolor y la sensación de quemazón, puede aumentar en caso de tiempo de aplicación prolongado o del uso de luz de intensidad muy alta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:
Agente antineoplásico, código ATC: L01X D03

Mecanismo de acción

Después de la aplicación tópica de aminolevulinato de metilo, se acumularán porfirinas intracelularmente en las lesiones cutáneas tratadas. Las porfirinas intracelulares (incluyendo la PpIX) son compuestos fluorescentes fotoactivos que, tras su activación con luz en presencia de oxígeno, se forma singlete oxígeno, que produce daños en los compartimientos celulares, especialmente sobre las mitocondrias. La activación luminosa de las porfirinas acumuladas induce una reacción fotoquímica y, por tanto, fototoxicidad en las células diana expuestas a la luz.



5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado *in vitro* la absorción dérmica del aminolevulinato de metilo marcado radiactivamente y aplicado sobre piel humana. Después de 24 horas, la media de absorción acumulada a través de la piel fue del 0,26% de la dosis administrada. Se formó un depósito cutáneo que contenía un 4,9% de la dosis. No se han realizado estudios en el hombre sobre piel con un daño que se parezca a las lesiones de queratosis actínica ni en piel raspada o sin estrato córneo.

En el hombre, se ha demostrado un mayor grado de acumulación de porfirinas en las lesiones tratadas con Metvix, en comparación con la piel normal. Después de la aplicación de la crema durante tres horas y la posterior iluminación con luz incoherente de 570-670 nm de longitud de onda y una dosis de luz total de 75 J/cm^2, se produce fotoblanqueo completo con vuelta de los niveles de porfirinas a los valores previos al tratamiento.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de toxicidad general y los estudios de genotoxicidad en presencia o ausencia de fotoactivación, no indican riesgo potencial para el hombre. No se han realizado estudios carcinogénicos ni estudios sobre la función reproductiva con aminolevulinato de metilo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

monoesterato de glicerilo autoemulsificante
alcohol cetoestearílico
estearato de polioxil 40
parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
edetato disódico
glicerol
parafina blanda ligera
colesterol
miristato isopropílico
aceite de cacahuete
aceite de almendra refinado
alcohol oleílico
agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 15 meses.
1 semana después de abrir el tubo por primera vez.



6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2ºC-8ºC).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con laca interna protectora y precinto de látex. Tapón de rosca de HPDE.
Metvix crema se envasa en tubos que contienen 2 g de crema.

6.6 Precauciones especiales de eliminación .

Ninguna especial de eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Agustín de Foxá, 29
28036 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 64.968

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de Junio de 2001
Fecha de la renovación de la autorización: 20 de Julio de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2012.